

10/558801
IAP9 Rec'd PCT/PTO 29 NOV 2005

932.1336

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Re: Application of: Antonio COSME GØMEZ, et al.
Serial No.: Not yet known
Filed: Herewith
For: ADDITION SALTS OF AZITHROMYCIN AND
CITRIC ACID AND PROCESS FOR PREPARING
THEM

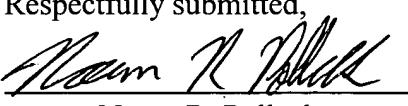
**LETTER RE PRIORITY AND
SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT**

Commissioner for Patents
P. O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

November 29, 2005

Dear Sir:

Applicant hereby claims the priority of Spanish Patent Application No. P-200301340 filed May 29, 2003 through International Patent Application No. PCT/IB2004/001728 filed May 26, 2004, a certified copy of which is submitted herewith, together with a verified English language translation thereof.

Respectfully submitted,
By: 
Noam R. Pollack
Reg. No. 56,829

Steinberg & Raskin, P.C.
1140 Avenue of the Americas, 15th Floor
New York, NY 10036-5803
Telephone: (212) 768-3800
Facsimile: (212) 382-2124
E-mail: sr@steinbergraskin.com

(28.05.04)



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



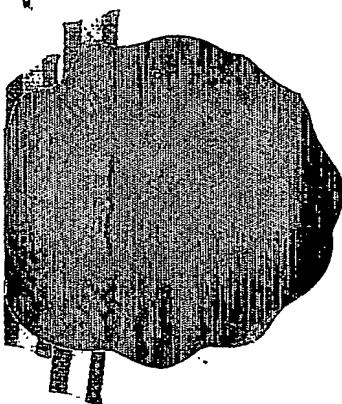
PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301340, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 29 de Mayo de 2003.

Madrid, 10 de Mayo de 2004



El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "CARMEN LENCE REIJA".

CARMEN LENCE REIJA



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

P200301340

29 MAIG 2003

13:22

(1) MODALIDAD

PATENTE DE INVENCIÓN MODELO

(2) TIPO DE SOLICITUD

- ADICIÓN A LA PATENTE
- SOLICITUD DIVISIONAL
- CAMBIO DE MODALIDAD
- TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA
- PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

NUMERO SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN CÓDIGO
BARCELONA 08

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

QUÍMICA SINTÉTICA, S. A.

NOMBRE

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARIA GENERAL

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CÓDIGO PAÍS

ES

DNI/CIF

A28008167

CNAE PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO C. de l'Acer, 24

REPROGRAFIA
Panamá, 1 - Madrid 28071

TELEFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL 08004

CÓDIGO PAÍS ES

CÓDIGO NACION ES

PROVINCIA BARCELONA

PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

COSME GOMEZ

ANTONIO

ESPAÑOLA

ES

PALOMO NICOLAU

FRANCISCO EUGENIO

ESPAÑOLA

ES

(8)

EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

INVENC. LABORAL

CONTRATO

SUCESIÓN

(9) TÍTULO DE LA INVENCIÓN

SALES DE ADICION DE AZITROMICINA Y ACIDO CITRICO Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCION.

MOD.3001 - 1 - EJEMPLAR PARA EL EXPEDIENTE

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCAOS EN ROJO

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

SI

NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD: PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

Ponti Sales, Adelaida, 388/3, Consell de Cent, 322, Barcelona, Barcelona, 08007, España

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

- DESCRIPCIÓN. N.º DE PÁGINAS: 11
- N.º DE REIVINDICACIONES: 27
- DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS: 15
- LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS: 0
- RESUMEN
- DOCUMENTO DE PRIORIDAD
- TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

- DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN
- JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD
- HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA
- PRUEBAS DE LOS DIBUJOS
- CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN
- OTROS: DECL. INV. Y SOP. MAGNET.

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Adelaida Ponti Sales

colegiado N.º 320

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

SALES DE ADICIÓN DE AZITROMICINA Y ÁCIDO CÍTRICO Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN

Dichas sales de adición tienen una relación molar entre azitromicina y ácido cítrico tal que proporciona un pH, en una disolución acuosa al 10%, comprendido entre 4,0 y 8,0. El procedimiento para preparar dichas sales comprende: a) disolver azitromicina en un disolvente o mezcla de disolventes, b) añadir ácido cítrico,; y c) aislar el producto obtenido la sal por cristalización.

Las sales de adición de azitromicina y ácido cítrico son estables y solubles en medio acucoso, siendo útiles agentes antibacterianos y antiprotozoarios.

NÚMERO DE SOLICITUD	P200301340
FECHA DE PRESENTACIÓN	29 MAY 2003
Hora	
Receptor:	

GRÁFICO



(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

DATOS DE PRIORIDAD			(21) NÚMERO DE SOLICITUD P 200301340
(31) NÚMERO	(32) FECHA	(33) PAÍS	(22) FECHA DE PRESENTACIÓN 29/05/2003
(71) SOLICITANTE (S) QUÍMICA SINTÉTICA, S. A.			(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
DOMICLIO C. de l'Acer, 24 BARCELONA, BARCELONA, 08004, ESPAÑA		NACIONALIDAD ESPAÑOLA	
(72) INVENTOR (ES) ANTONIO COSME GOMEZ, FRANCISCO EUGENIO PALOMO NICOLAU			
(51) Int. Cl.		GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)	
(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN SALES DE ADICIÓN DE AZITROMICINA Y ÁCIDO CÍTRICO Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN.			
(57) RESUMEN SALES DE ADICIÓN DE AZITROMICINA Y ÁCIDO CÍTRICO Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN Dichas sales de adición tienen una relación molar entre azitromicina y ácido cítrico tal que proporciona un pH, en una disolución acuosa al 10%, comprendido entre 4,0 y 8,0. El procedimiento para preparar dichas sales comprende: a) disolver azitromicina en un disolvente o mezcla de disolventes, b) añadir ácido cítrico,; y c) aislar el producto obtenido la sal por cristalización. Las sales de adición de azitromicina y ácido cítrico son estables y solubles en medio acuoso, siendo útiles agentes antibacterianos y antiprotozoarios.			

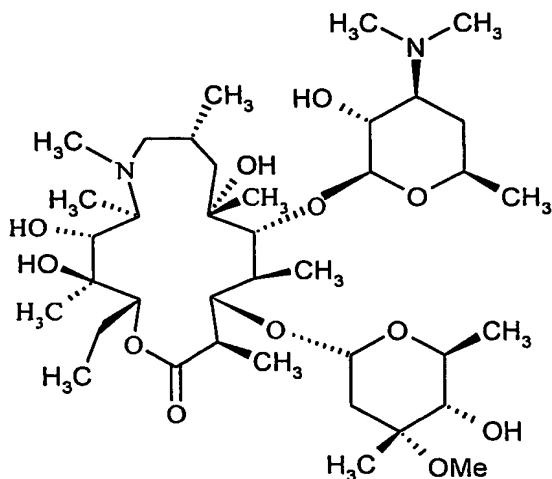
**Sales de adición de azitromicina y ácido cítrico y
procedimiento para su obtención**

Campo de la técnica

La presente invención se refiere a nuevas sales de
 5 adición de azitromicina y ácido cítrico, a su preparación,
 a su utilización en formulaciones farmacéuticas, así como
 a las disoluciones acuosas o hidroalcohólicas que las
 contengan.

Antecedentes de la invención

10 La azitromicina o 9-deoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A:



es un agente antibacteriano, de amplio espectro,
 que fue descrito y patentado por Sour Pliva en la
 15 solicitud yugoslava YU 000592 de 06/03/81, prioridad
 reivindicada en la patente americana equivalente US
 4.517.359.

Por otro lado, la patente europea EP 298650 describe
 20 la azitromicina monohidrato y la azitromicina dihidrato.
 En las patentes Chinas CN 1123279A, CN 1157824A y CN

1205338A, se describen métodos de preparación de sales de azitromicina con ácidos orgánicos e inorgánicos. En la publicación *J. Chem. Research (M)*, 1988, 1239-1261; *J. Chem. Research (S)*, 1988, 152-153, se describen el 5 dihidrocloruro, dihidroioduro, diacetato, diaspartato, diglucoheptonato y dilactobionato de azitromicina. La solicitud de patente WO 00/32203, describe el etanolato de azitromicina y la solicitud de patente europea EP 984020, un caltrato de isopropanol de azitromicina monohidrato. En 10 la solicitud de patente WO 02/094843 se describen distintas formas cristalinas de azitromicina, caracterizadas por el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 ($^{13}\text{C-NMR}$) y el espectro de difracción de Rayos X.

15 Es sabido que la azitromicina en medio acuoso no es estable y, además, la azitromicina base es muy insoluble en agua.

Existe, por tanto, la necesidad de proporcionar 20 nuevas sales de adición de ácido de azitromicina solubles en medio acuoso, que presenten al mismo tiempo propiedades adecuadas de estabilidad en fase sólida y en disolución.

Breve descripción de la invención

Es objeto de la presente invención proporcionar nuevas sales de adición de azitromicina y ácido cítrico, 25 solubles en medio acuoso, que presenten a la vez propiedades adecuadas de estabilidad en fase sólida y en disolución.

También es objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento útil para la obtención de 30 dichas sales y su utilización con finalidad terapéutica.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el espectro de difracción de Rayos X de Hidrógeno Citrato de azitromicina.

La figura 2 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 ($^{13}\text{C-NMR}$) en estado sólido de Hidrógeno Citrato de azitromicina.

La figura 3 muestra el espectro IR de Hidrógeno Citrato de azitromicina, registrado en pastilla de KBr.

La figura 4 muestra el espectro de difracción de Rayos X de Hidrógeno Citrato de azitromicina.

La figura 5 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 ($^{13}\text{C-NMR}$) en estado sólido de Hidrógeno Citrato de azitromicina.

La figura 6 muestra el espectro IR de Hidrógeno Citrato de azitromicina, registrado en pastilla de KBr.

La figura 7 muestra el espectro de difracción de Rayos X de Hidrógeno Citrato de azitromicina.

La figura 8 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 ($^{13}\text{C-NMR}$) en estado sólido de Hidrógeno Citrato de azitromicina.

La figura 9 muestra el espectro IR de Hidrógeno Citrato de azitromicina, registrado en pastilla de KBr.

La figura 10 muestra el espectro de difracción de Rayos X de Citrato de azitromicina.

La figura 11 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 ($^{13}\text{C-NMR}$) en estado sólido de Citrato de azitromicina.

La figura 12 muestra el espectro IR de Citrato de azitromicina, registrado en pastilla de KBr.

La figura 13 muestra el espectro de difracción de Rayos X de Citrato de azitromicina.

La figura 14 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 ($^{13}\text{C-NMR}$) en estado sólido de Citrato de azitromicina.

La figura 15 muestra el espectro IR de Citrato de azitromicina, registrado en pastilla de KBr.

Descripción detallada de la invención

Los autores de la presente invención han encontrado, de manera sorprendente, nuevas sales de adición de azitromicina y ácido cítrico que presentan buena solubilidad en medio acuoso y buenas propiedades de estabilidad en fase sólida y en disolución.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una nueva sal de adición de azitromicina y ácido cítrico, siendo la relación molar entre dicha azitromicina y dicho ácido cítrico tal que proporciona un pH, en una disolución acuosa al 10%, comprendido entre 4,0 y 8,0.

En una realización de la presente invención, dicha sal es el Hidrógeno Citrato de azitromicina, que se caracteriza por presentar una relación molar de azitromicina y ácido cítrico tal que proporciona un pH, en una disolución acuosa al 10%, comprendido entre 4,0 y 6,0.

A los efectos de la presente invención, salvo que expresamente se indique lo contrario, el porcentaje de la sal de adición de azitromicina y ácido cítrico en disolución acuosa está expresado en peso/peso o peso/volumen.

Preferiblemente, la sal Hidrógeno Citrato de azitromicina contiene hasta un 8% de agua, más preferentemente, hasta un 6%, en condiciones de humedad relativa del 40%.

Aún más preferiblemente, dicho Hidrógeno Citrato de azitromicina contiene, además, hasta un 3% de disolvente residual.

Ventajosamente, dicho Hidrógeno citrato de azitromicina, se caracteriza por presentar una relación molar de azitromicina y ácido cítrico cercana a la estequiométrica que proporciona un pH, en una disolución acuosa al 10%, de 5.

En una segunda realización de la presente invención, dicha sal es el Citrato de azitromicina que se caracteriza

por presentar una relación molar de azitromicina y ácido cítrico tal que proporciona un pH, en disolución acuosa al 10%, comprendido entre 6,0 y 8,0.

Preferiblemente, la sal Citrato de azitromicina 5 contiene hasta un 8% de agua, más preferentemente, hasta un 6%, en condiciones de humedad relativa del 40%.

Aún más preferiblemente, dicho Citrato de azitromicina contiene, además, hasta un 3% de disolvente residual.

10 Ventajosamente, dicho citrato de azitromicina presenta una relación molar de azitromicina y ácido cítrico de 3:2.

También ventajosamente, el citrato de azitromicina, de acuerdo con una realización preferible de la presente 15 invención, se presenta en forma amorfa.

El citrato de azitromicina de acuerdo con una realización de la presente invención se caracteriza por presentar una combinación química de una molécula de azitromicina por 2/3 de molécula de ácido cítrico 20 (químicamente, 3 moles de azitromicina y 2 moles de ácido cítrico), resultando en una sal neutra en donde los grupos básicos de la azitromicina (dos equivalentes) forman una sal con los grupos ácidos del ácido cítrico (3 equivalentes).

25 El citrato de azitromicina de la presente invención proporciona disoluciones acuosas a temperatura ambiente de hasta el 65% (p/p) con un pH entre 6,8 a 7,5.

Un segundo aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar una sal de 30 adición de azitromicina y ácido cítrico, de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención. Dicho procedimiento comprende: a) disolver azitromicina en un disolvente o mezcla de disolventes, b) añadir ácido cítrico,; y c) aislar el producto obtenido.

35 El ácido cítrico o ácido 2-Hidroxi-1,2,3-

propanotricarboxílico es un ácido carboxílico que presenta tres grupos COOH en su molécula.

La azitromicina presenta dos grupos Nitrógeno de naturaleza básica en su molécula y para el procedimiento 5 de la presente invención puede utilizarse tanto la forma monohidratada como el dihidrato de azitromicina.

En una realización del procedimiento de la presente invención, se lleva a cabo la etapa (a) disolviendo azitromicina en forma monohidratada.

10 En otra realización, se lleva a cabo la etapa (a) disolviendo azitromicina en forma dihidratada.

A los efectos de la presente invención, salvo que expresamente se indique lo contrario, cuando se habla de disolver azitromicina en un disolvente o mezcla de 15 disolventes debe entenderse cualquier grado de disolución, no siendo necesaria la disolución total del producto al inicio del proceso.

La sal de adición de azitromicina y ácido cítrico puede prepararse en prácticamente todo tipo de disolvente, 20 si bien su formación es más difícil en aquellos disolventes donde ambas moléculas son insolubles, (por ejemplo en tolueno o heptano). Pueden utilizarse como disolventes: agua, alcoholes alifáticos C₁-C₆, lineales o ramificados, por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, 25 isopropanol, n-butanol, etc.; alcoholes cíclicos alifáticos, por ejemplo el ciclohexanol; dioles, por ejemplo etilenglicol, 1,2-propilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, etc.; cetonas alifáticas C₁-C₆, lineales o ramificadas, por ejemplo acetona, metiletilcetona, 30 metilisobutilcetona, etc.; cetonas alifáticas cíclicas, por ejemplo la ciclohexanona; ésteres alifáticos de cadena corta, por ejemplo el acetato de metilo o de etilo; éteres alifáticos de cadena corta, por ejemplo éter etílico, éter isopropílico, etc.; éteres alifáticos cíclicos, por 35 ejemplo el tetrahidrofurano y el dioxano, o sus mezclas.

En una realización del procedimiento de la presente invención, se prepara la sal de Hidrógeno Citrato de azitromicina llevando a cabo en la etapa (c) el aislamiento de la sal por cristalización.

5 En la realización anterior resultan preferidos, independientemente o en conjunto, los siguientes aspectos: la azitromicina se selecciona entre el monohidrato o el dihidrato de azitromicina; las proporciones molares de azitromicina y ácido cítrico son cercanas a la
10 estequiométrica; los disolventes se seleccionan entre alcoholes, cetonas, ésteres o éteres o sus mezclas, preferentemente, etanol, acetona, acetato de metilo o tetrahidrofurano o sus mezclas; la temperatura de cristalización está comprendida entre 25° C y la de
15 reflujo del disolvente; y la mezcla se enfriá a una temperatura comprendida entre 0° C y 25° C antes de separar los cristales.

Los espectros de Difracción de Rayos X, de resonancia magnética nuclear de carbono 13 ($^{13}\text{C-NMR}$) en estado sólido
20 y de IR sirven para identificar al Hidrógeno citrato de Citrato de azitromicina de acuerdo con el primer aspecto de la invención. Véanse las Figuras 1 a 9.

En otra realización del procedimiento de la presente invención, se prepara la sal citrato de azitromicina
25 llevando a cabo en la etapa (b) la adición de ácido cítrico en una cantidad tal que la relación molar entre la azitromicina y el ácido cítrico es 3:2.

Ventajosamente, cuando se prepara el citrato de azitromicina, se lleva a cabo en la etapa (c) el
30 aislamiento de la sal mediante la eliminación de disolvente.

En la realización anterior resultan preferidos, independientemente o en conjunto, los siguientes aspectos: la azitromicina se selecciona entre el monohidrato o el
35 dihidrato de azitromicina; los disolventes se seleccionan

entre agua, alcoholes, cetonas, ésteres o éteres, o sus mezclas, preferentemente, agua, etanol, acetona, acetato de metilo o tetrahidrofurano, o sus mezclas.

Los espectros de Difracción de Rayos X, de resonancia magnética nuclear de carbono 13 ($^{13}\text{C-NMR}$) en estado sólido y de IR sirven para identificar al Citrato de azitromicina producido de acuerdo a la invención. Véanse las Figuras 10 a 15.

Las nuevas sales de adición de azitromicina y ácido cítrico de la presente invención solubles en medio acuoso, que reúnen propiedades adecuadas de estabilidad en fase sólida y en disolución, son útiles como agentes antibacterianos y antiprotozoarios. Pueden ser administradas por vía oral, parenteral, tópica o rectal en el tratamiento o prevención de infecciones causadas por bacterias o protozoos.

Las nuevas sales de adición de azitromicina y ácido cítrico de la presente invención son especialmente útiles en la preparación de disoluciones acuosas o hidroalcohólicas de azitromicina que contienen hasta un 65% de la sal proporcionando un pH comprendido entre 4 y 8 y que son estables y no muestran la degradación química de azitromicina.

Para mayor comprensión de cuanto se ha expuesto se acompañan unos ejemplos en los que, esquemáticamente y sólo a título no limitativo, se representan realizaciones de la invención.

30 **Ejemplos**

Ejemplo 1. Obtención de Hidrógeno Citrato de azitromicina

En 100ml de acetona (contenido de agua según Karl-Fisher del 1 al 5%), se añaden 20g de azitromicina, se agita hasta disolución a temperatura ambiente. Se

adicinan 5,35g de ácido cítrico y se calienta la mezcla a reflujo. A continuación se enfria a 0-5°C, se filtra, se lava con acetona y se seca a vacío a 40°C para rendir 22,4g de Hidrógeno Citrato de azitromicina (contenido de agua según Karl-Fisher del 1,2% y contenido de acetona menor del 0,5%). El contenido en azitromicina determinado mediante HPLC es de 80% y el de ácido cítrico por valoración potenciométrica es del 20%, correspondiendo a la relación estequiométrica del hidrógeno citrato de azitromicina. La sal puede contener hasta un 8% de agua según el procedimiento de secado (a vacío, lecho fluido, estático), preferentemente 6%, en condiciones de humedad relativa del 40%. En las Figuras 1, 2 y 3 se muestran el espectro de difracción de Rayos X, el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 ($^{13}\text{C-NMR}$) en estado sólido y el espectro IR, registrado en pastilla de KBr, respectivamente.

Ejemplo 2. Obtención de Hidrógeno Citrato de azitromicina

En 50 ml de acetato de metilo, se adicionan 20g de azitromicina dihidrato y 3,5g de ácido cítrico monohidrato. Se calienta a reflujo, se enfria a temperatura ambiente, se filtra, se lava con acetato de metilo y se seca a vacío a 40°C. En las figuras 4, 5, y 6 se muestran el espectro de difracción de Rayos X, el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 ($^{13}\text{C-NMR}$) en estado sólido y el espectro IR, registrado en pastilla de KBr, respectivamente.

Ejemplo 3. Obtención de Hidrógeno Citrato de azitromicina

Siguiendo procedimiento descrito en el ejemplo 2 y sustituyendo el acetato de metilo por tetrahidrofurano, se obtiene hidrógeno citrato de azitromicina. En las figuras 7, 8 y 9 se muestran el espectro de difracción de Rayos X, el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13

(¹³C-NMR) en estado sólido y el espectro IR, registrado en pastilla de KBr, respectivamente.

Ejemplo 4. Obtención de Citrato de Azitromicina

5 Se disuelve, a temperatura ambiente, 20g de azitromicina dihidrato y 3,5g de ácido cítrico monohidrato en 50 ml de etanol, se filtra y se evapora a presión reducida el disolvente. Se obtienen 24,9g de un sólido blanco que contiene hasta un 2,0% de etanol y hasta un 7% 10 de agua. El espectro de difracción de Rayos X confirma que se trata de un producto amorfo (Fig. 10). En las figuras 10, 11 y 12 se muestran el espectro de difracción de Rayos X, el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (¹³C-NMR) en estado sólido y el espectro IR, registrado 15 en pastilla de KBr, respectivamente.

Ejemplo 5. Obtención de Citrato de Azitromicina

En 50ml de agua se añaden 20g de azitromicina dihidrato y 3,5g de ácido cítrico. Se agita a temperatura ambiente y se filtra el material insoluble. La disolución se concentra a presión reducida hasta un KF de alrededor de 5%, resultando 23,1g de citrato de azitromicina. En las figuras XIII, XIV y XV se muestran el espectro de difracción de Rayos X, el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (¹³C-NMR) en estado sólido y el espectro IR, registrado en pastilla de KBr, respectivamente.

Ejemplo 6. Obtención de disoluciones de Citrato de Azitromicina

Se preparan disoluciones de citrato de azitromicina por adición de 20g de azitromicina, 3,5g de ácido cítrico y la cantidad correspondiente de agua (35 a 94g de agua), se agita durante un tiempo que oscila entre 30 y 60 35 minutos, a temperatura ambiente y finalmente se filtra

para eliminar material insoluble. La disolución es estable a temperatura ambiente.

A pesar de que se han descrito y representado realizaciones concretas de la presente invención, es evidente que el experto en la materia podrá introducir variantes y modificaciones, o sustituir los detalles por otros técnicamente equivalentes, sin apartarse del ámbito de protección definido por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1.- Sal de adición de azitromicina y ácido cítrico,
5 siendo la relación molar entre dicha azitromicina y dicho
ácido cítrico tal que proporciona un pH, en una disolución
acuosa al 10%, comprendido entre 4,0 y 8,0

2. Sal de adición de azitromicina según la
10 reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que es
Hidrógeno citrato de azitromicina

3. Sal de adición de azitromicina según la
reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que es
15 citrato de azitromicina

4.- Sal de adición de azitromicina según la
reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que
comprende hasta un 8% de agua.

20 5. Sal de adición de azitromacina según la
reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que
comprende, además, hasta un 6% en peso de agua.

25 6. Sal de adición de azitromicina según la
reivindicación 1, que comprende, además, hasta un 3% de
disolvente residual.

7. Sal de adición de azitromicina según la 1 y 2,
30 caracterizada por el hecho de que la sal presenta una
relación molar de azitromicina y ácido cítrico tal que
proporciona un pH, en disolución acuosa al 10%,
comprendido entre 4,0 y 6,0.

8. Sal de adición de azitromicina según la 1 y 3, caracterizada por el hecho de que la sal presenta una relación molar de azitromicina y ácido cítrico tal que proporciona un pH, en disolución acuosa al 10%, 5 comprendido entre 6,0 y 8,0.

9. Sal de adición de azitromicina según la reivindicación 2 y 4, caracterizado por el hecho de que siendo la relación molar entre la azitromicina y el ácido 10 cítrico de 1:1 se proporciona un pH, en disolución acuosa al 10%, de 5.

10. Sal de adición de azitromicina según la reivindicación 3 y 5, caracterizado por el hecho de que la 15 relación molar de azitromicina y ácido cítrico es de 3:2.

11. Sal de adición de azitromicina según la reivindicación 3, caracterizada por el hecho de estar en forma amorfa.

20

12. Procedimiento para preparar una sal de adición de azitromicina y ácido cítrico según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende:

- a) disolver azitromicina en un disolvente o 25 mezcla de disolventes;
- b) añadir ácido cítrico; y
- c) aislar el producto obtenido.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, 30 caracterizado por el hecho de que en la etapa a) se disuelve azitromicina en forma monohidratada.

14. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por el hecho de que en la etapa a) se 35 disuelve azitromicina en forma dihidratada.

15.- Un procedimiento según la reivindicación 12 caracterizado porque el disolvente se selecciona entre: agua, los alcoholes alifáticos C₁-C₆, lineales o 5 ramificados, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol; alcoholes cílicos alifáticos, por ejemplo el ciclohexanol; los dioles, tales como etilenglicol, 1,2-propilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol; las cetonas alifáticas C₁-C₆, lineales o 10 ramificadas, tales como acetona, metiletilecetona, metilisobutilcetona; las cetonas alifáticas cílicas, tales como la ciclohexanona; los ésteres alifáticos de cadena corta, tales como el acetato de etilo; los éteres alifáticos de cadena corta, tales como éter etílico, éter 15 isopropílico; los éteres alifáticos cílicos, tales como el tetrahidrofurano y el dioxano, o sus mezclas.

16.- Procedimiento según la reivindicación 15, - caracterizado por el hecho de que se disuelve el 20 monohidrato o el dihidrato de azitromicina; el disolvente se selecciona entre agua, alcoholes, cetonas, ésteres o éteres, o sus mezclas, preferentemente, agua, etanol, acetona, acetato de metilo o tetrahidrofurano, o sus mezclas.

25

17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, para la preparación de Hidrógeno citrato de azitromicina, caracterizado por el hecho de que en la etapa b) se añade ácido cítrico en una cantidad tal 30 que la relación molar entre la azitromicina y el ácido cítrico es cercana a la estequiométrica.

18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, para la preparación de Hidrógeno 35 citrato de azitromicina, caracterizado por el hecho de que

en la etapa c) se lleva a cabo el aislamiento de la sal por cristalización.

19. Procedimiento según la reivindicación 18,
5 caracterizado por el hecho de que dicha etapa c)
comprende:

c-i) cristalizar a una temperatura de cristalización comprendida entre 25°C y la temperatura de reflujo del disolvente; y

10 c-ii) enfriar la mezcla a una temperatura comprendida entre 0°C y 25°C, antes de la separación de los cristales.

20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, para la preparación de Citrato 15 de azitromicina, caracterizado por el hecho de que en la etapa b) se añade ácido cítrico en una cantidad tal que la relación molar entre la azitromicina y el ácido cítrico es de 3:2.

20 21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17 y 20 caracterizado por el hecho de que para la preparación de Citrato de azitromicina, en la etapa c) se lleva a cabo el aislamiento de la sal por eliminación del disolvente.

25

22.- Procedimiento para preparar disoluciones de una sal de adición de azitromicina y ácido cítrico según la reivindicación 1, en agua o mezclas hidroalcohólicas de hasta el 65%, que consiste en: disolver el citrato de 30 azitromicina en agua y filtrar la disolución obtenida.

23.- Procedimiento para preparar disoluciones de por lo menos una sal de adición de azitromicina y ácido cítrico, según la reivindicación 1, en agua o mezclas 35 hidroalcohólicas de hasta el 65%, que consiste en:

- a) disolver ambos componentes, azitromicina y ácido cítrico, por agitación a temperatura ambiente; y
- b) filtrar la disolución obtenida.

5

24. Sal de azitromicina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para utilizar como agente antibacteriano.

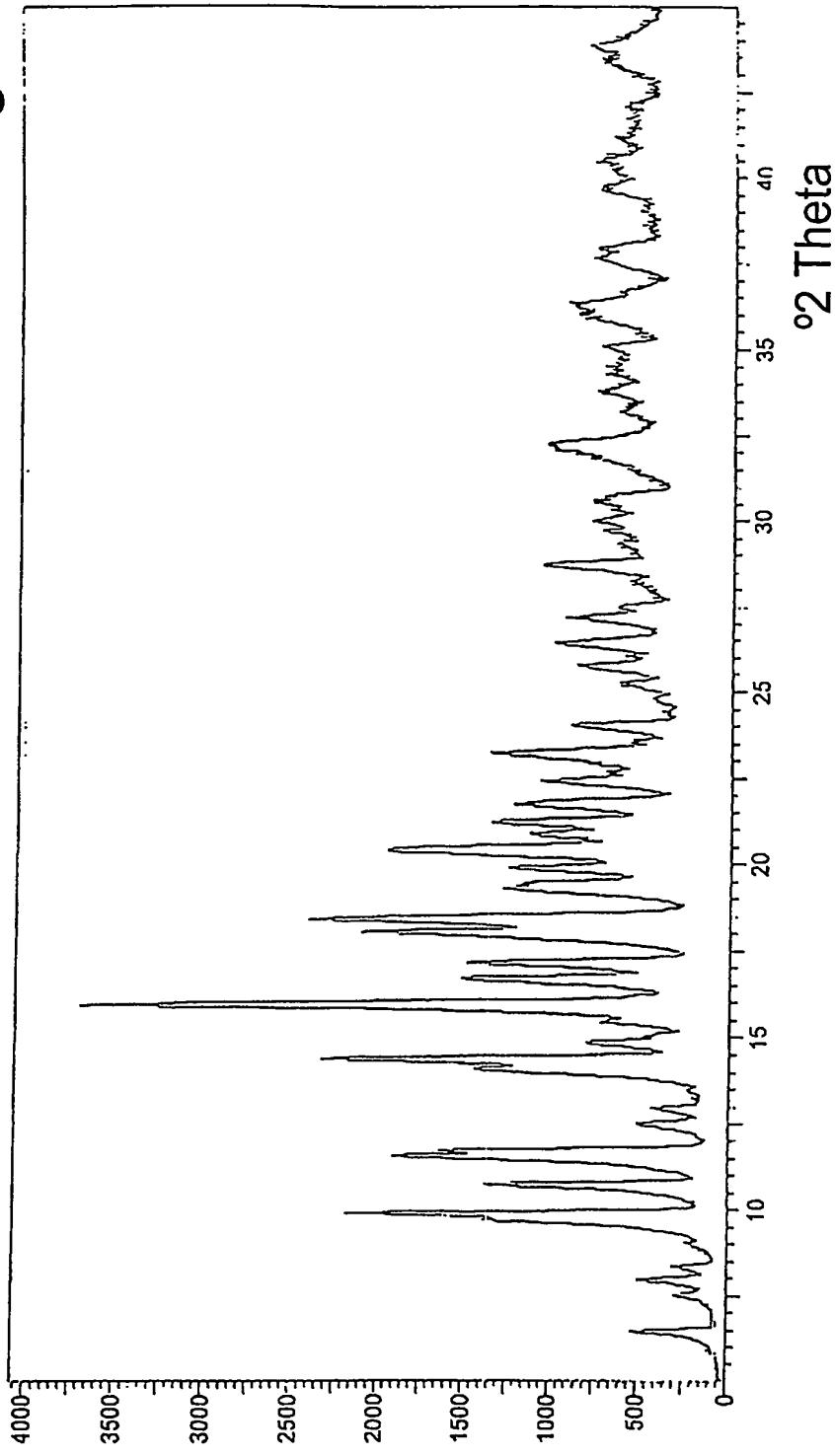
10 25. Sal de azitromicina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para utilizar como agente antiprotozoario.

15 26. Utilización de una sal de azitromicina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una infección causada por bacterias o protozoos.

20 27. Utilización de una sal de azitromicina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento destinado a la prevención de una infección causada por bacterias o protozoos.

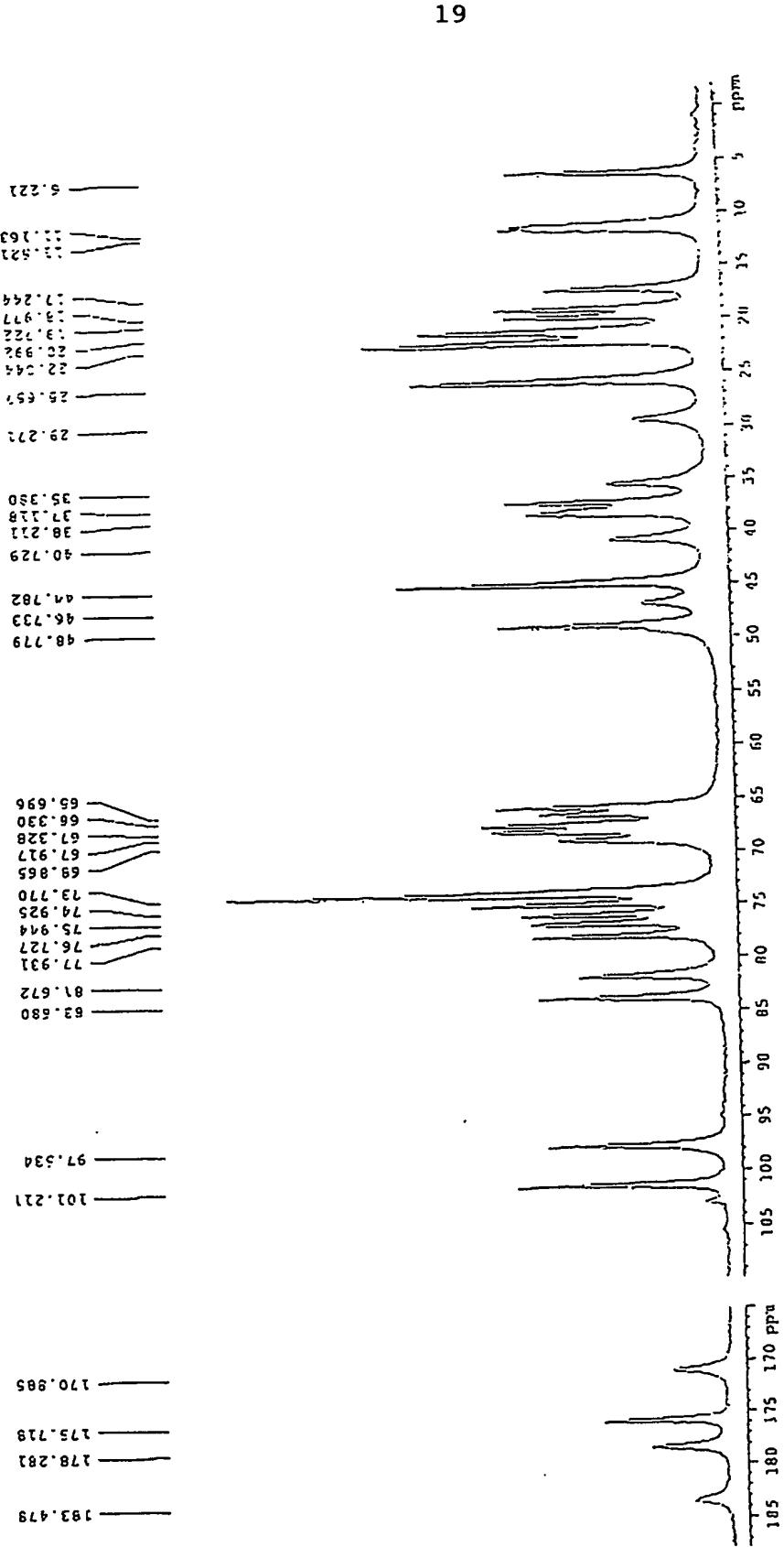
cuentas

Fig. 1



C + 13 NMR
Spectra

Fig.2



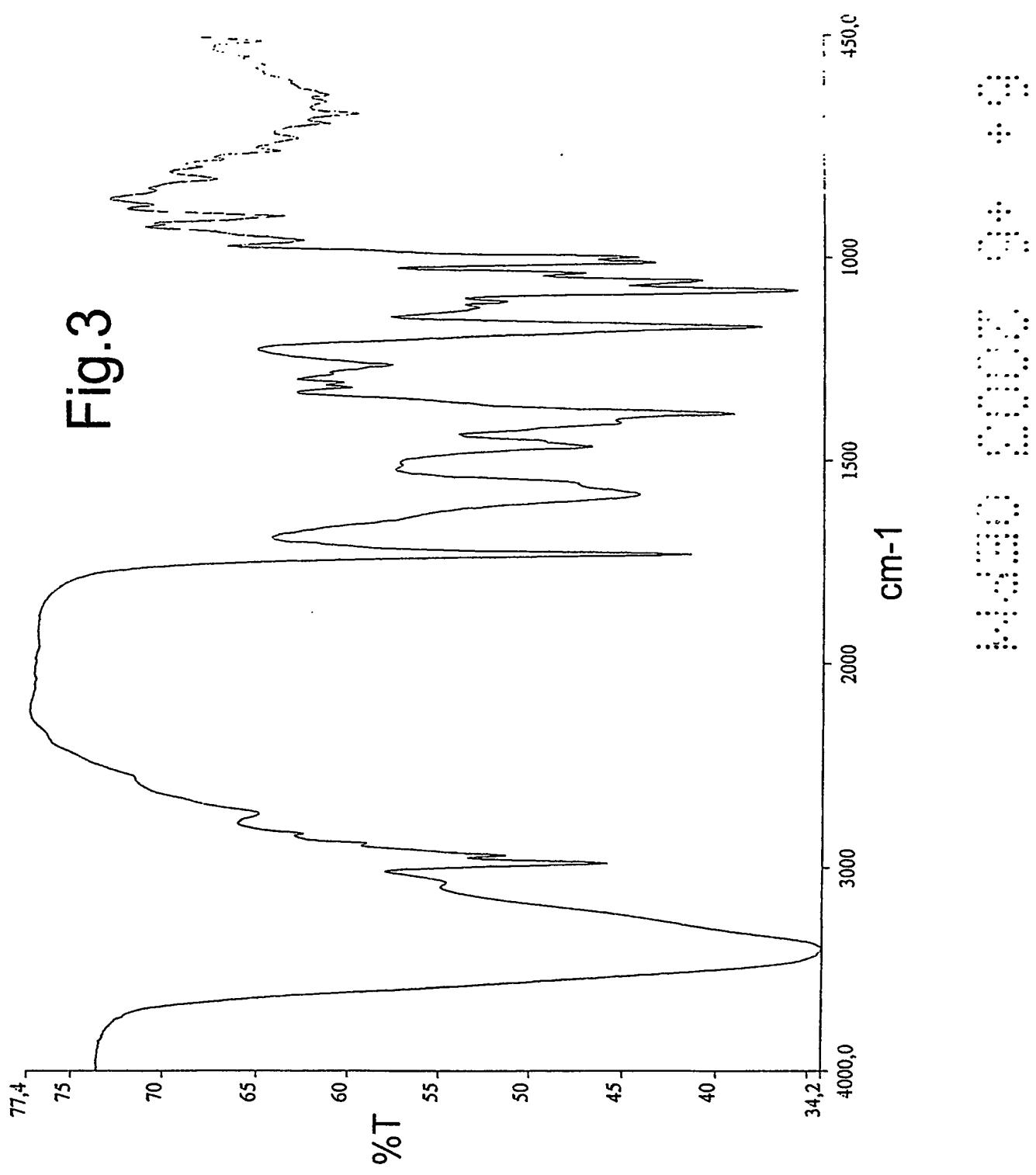
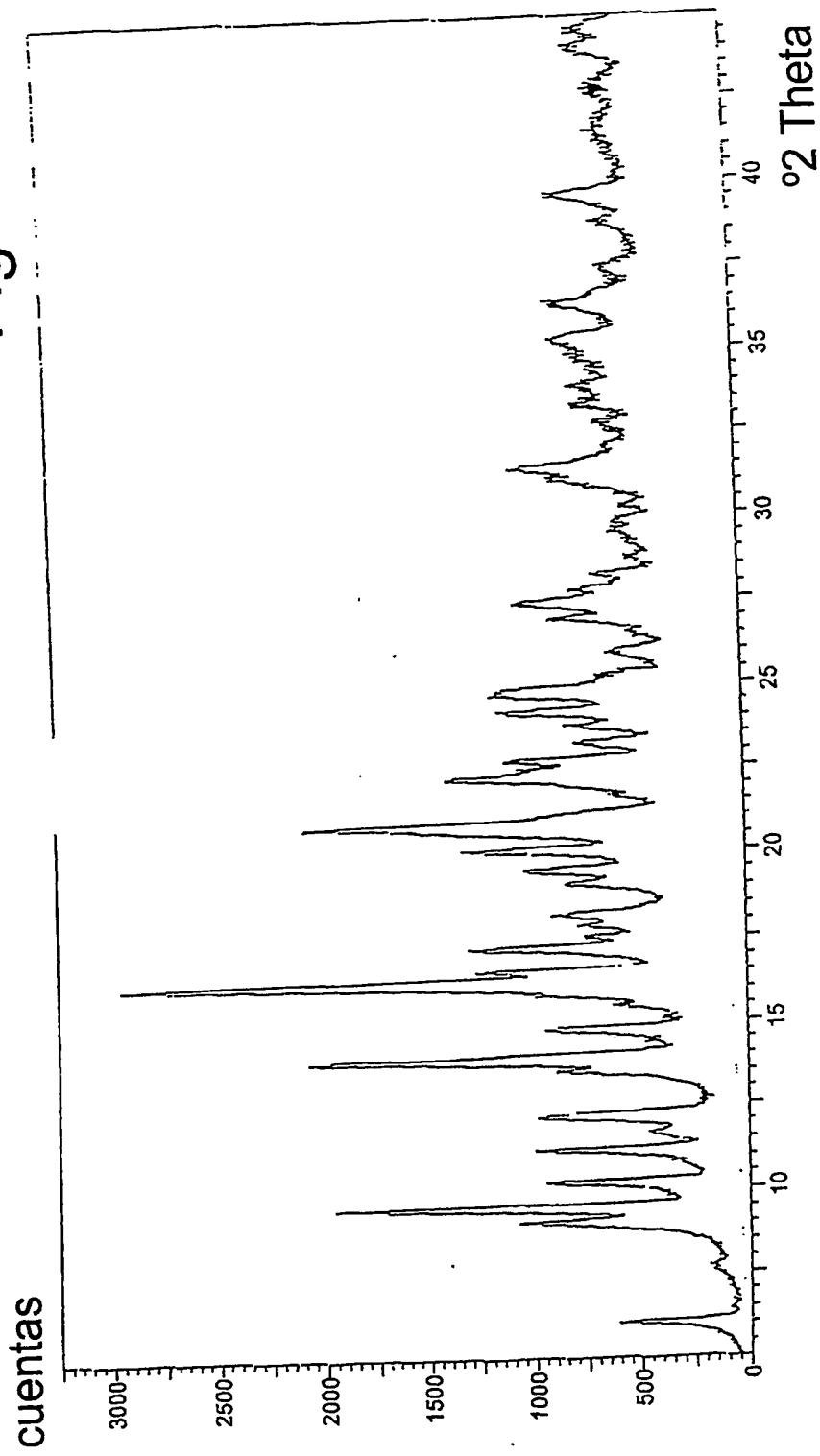


Fig.4

Indice 3000 9 + 0

185 180 175 170 ppm

185 180 175 170 ppm

22

Fig.5

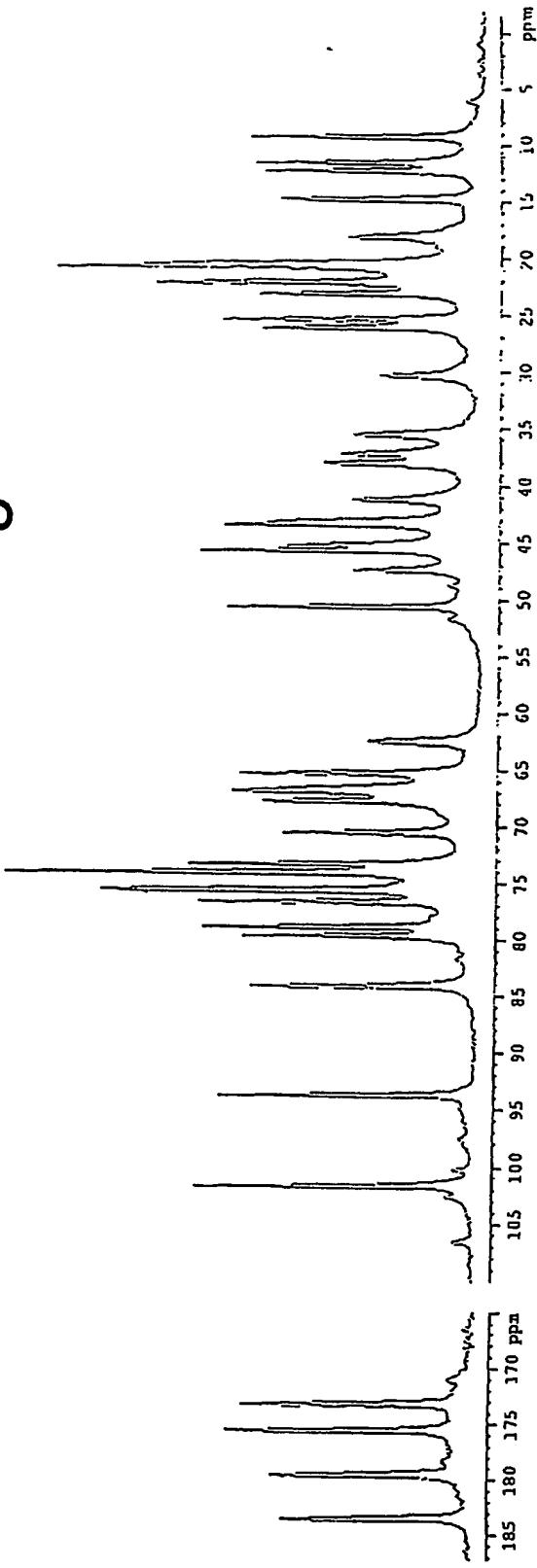


Fig.6

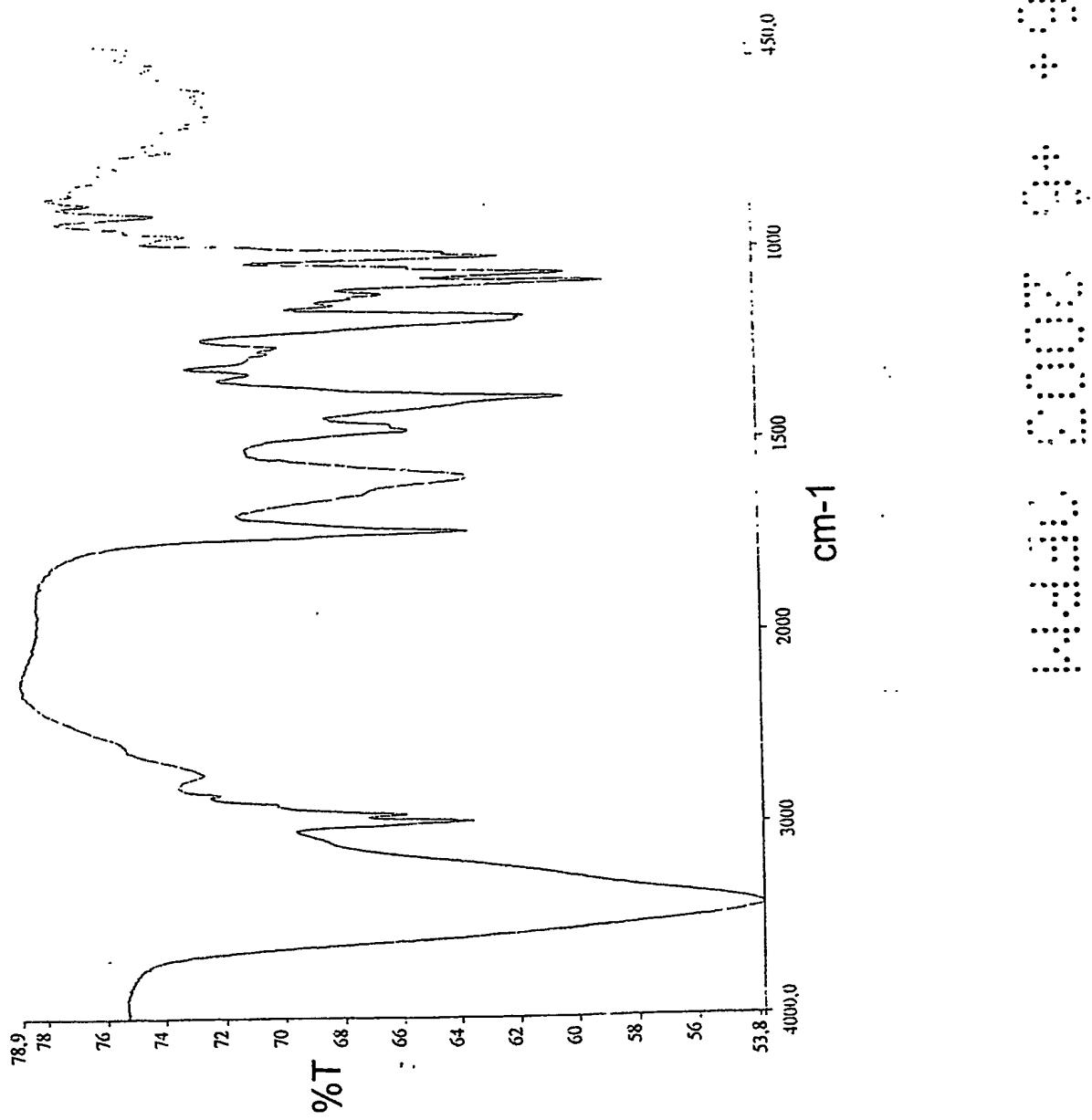


Fig.7

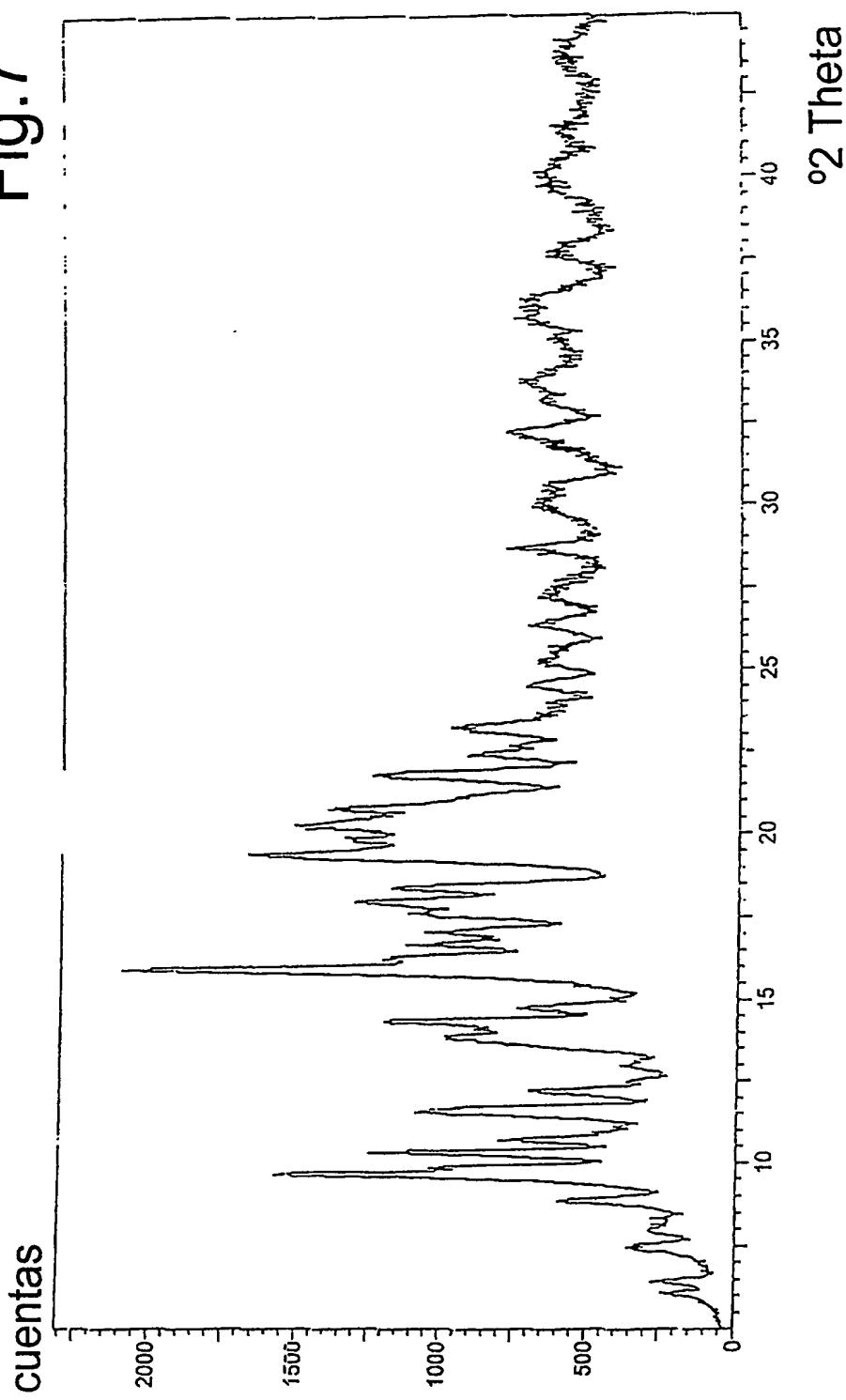


Fig.8

25

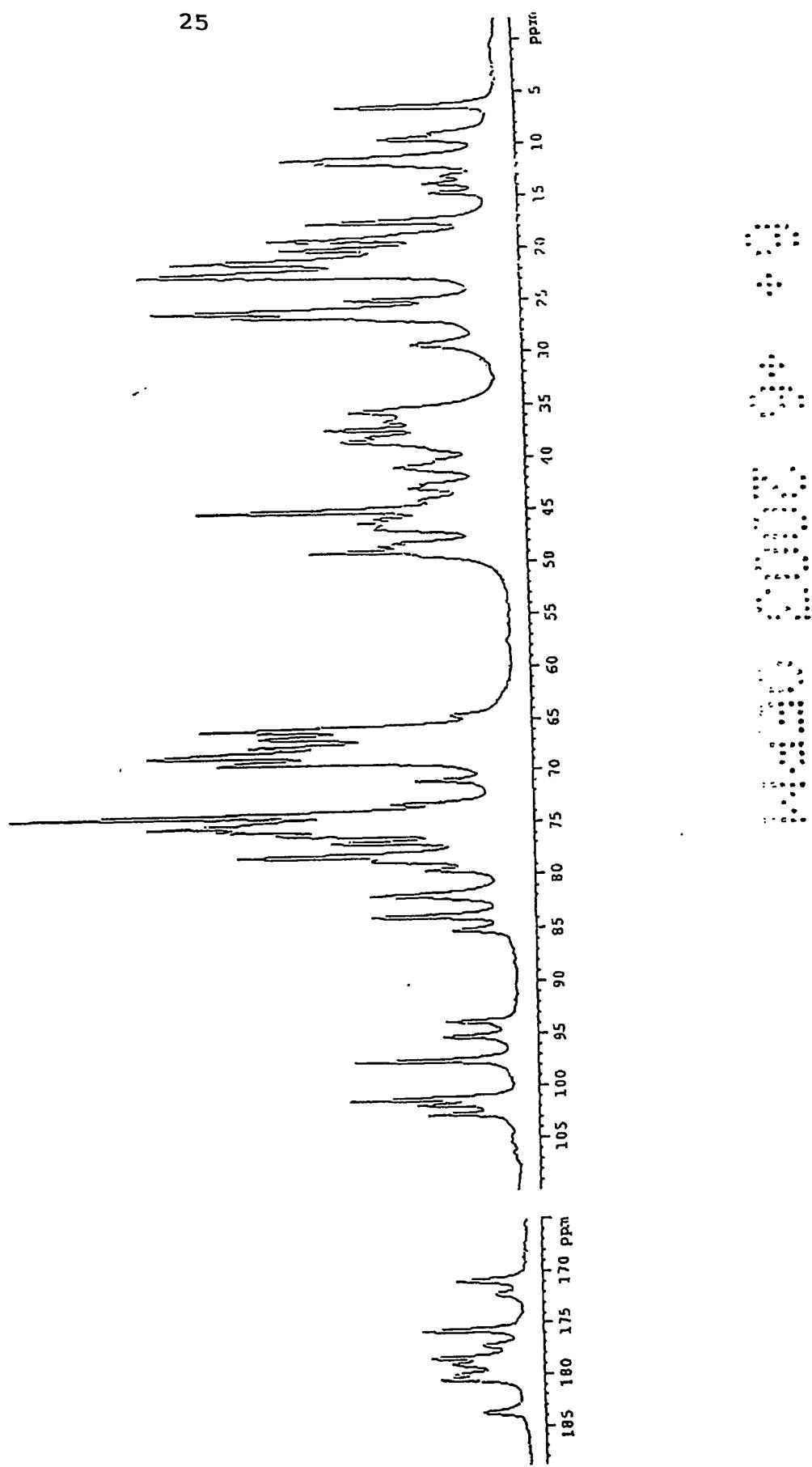
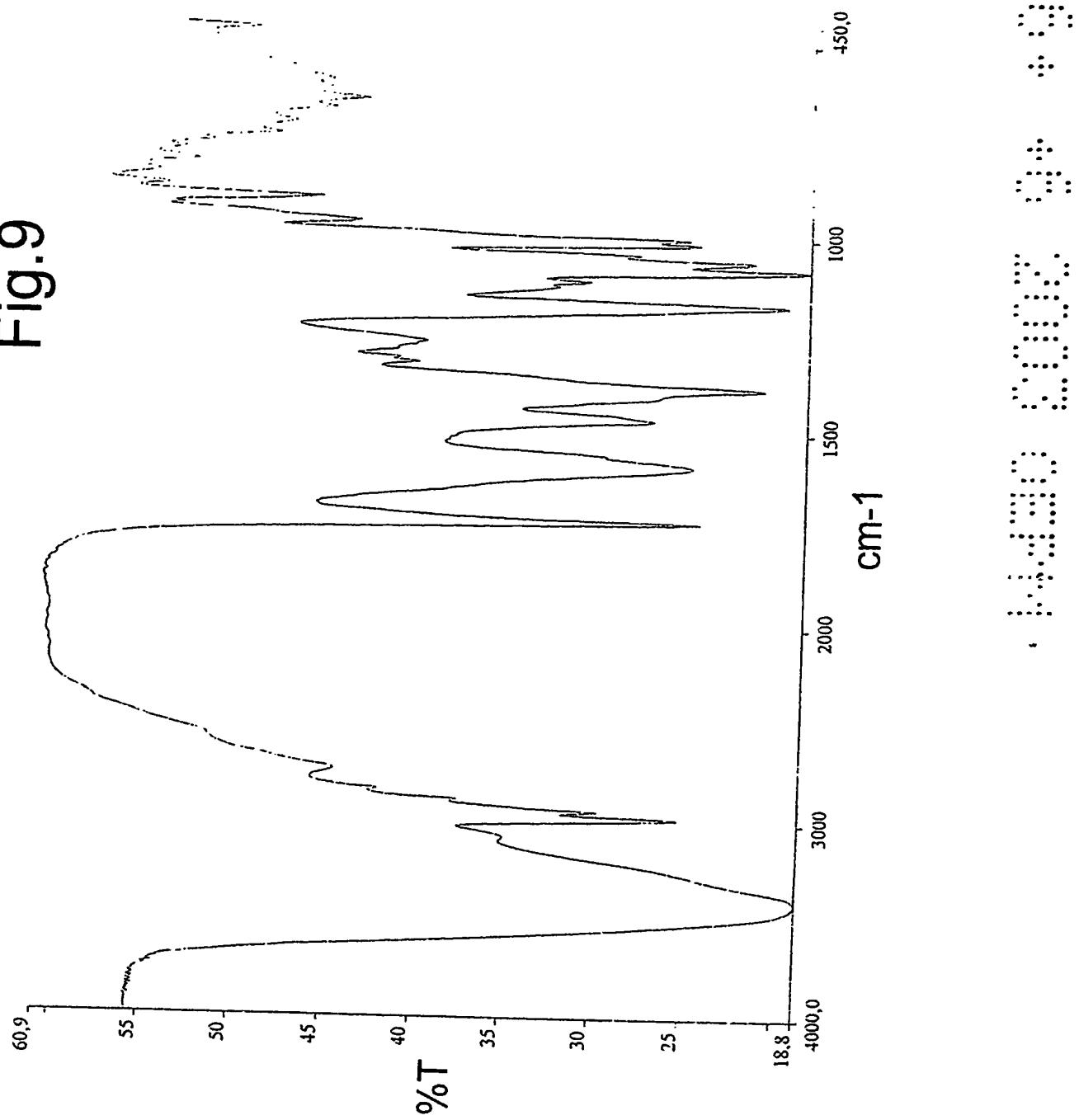
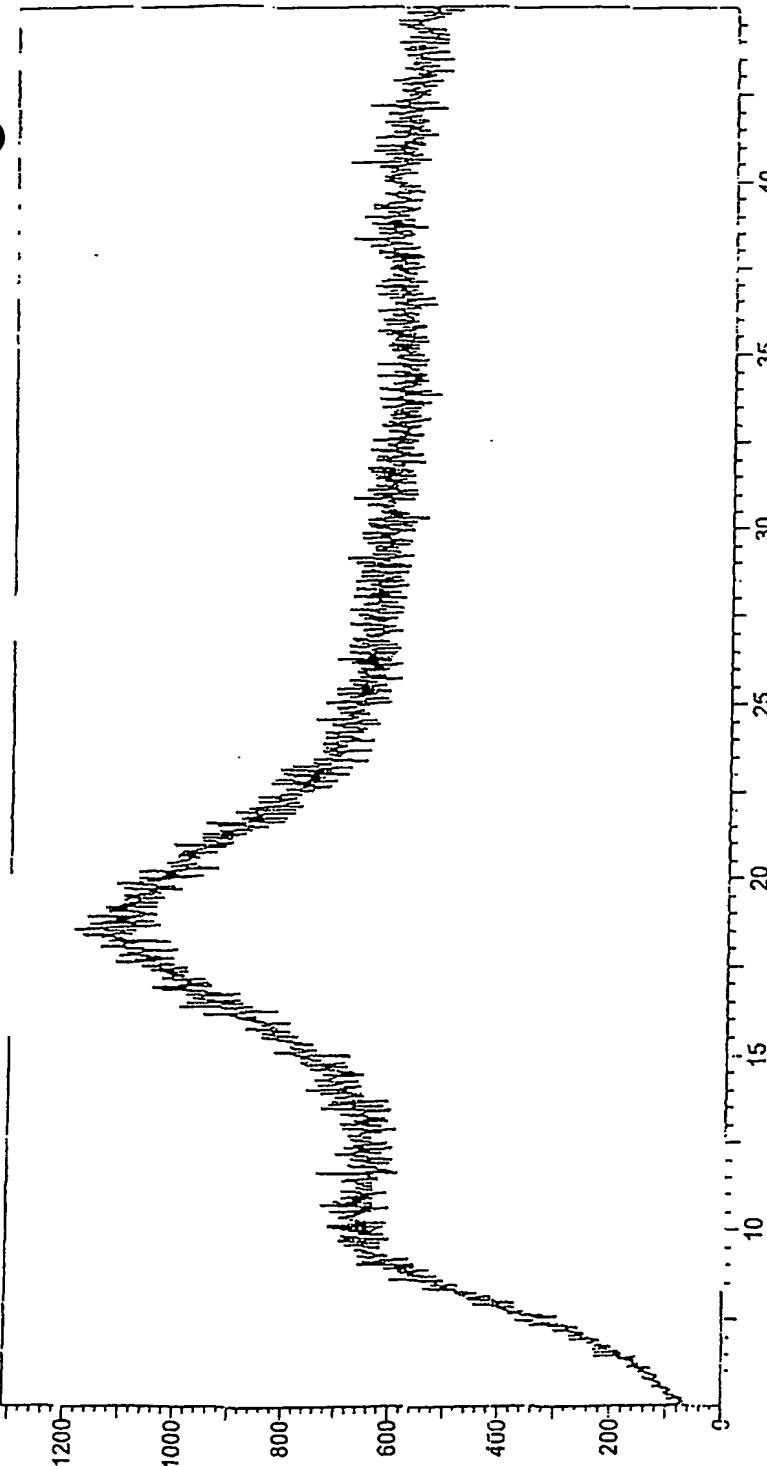


Fig.9



cuentas

Fig. 10



$^{\circ}2\text{ Theta}$

10 15 20 25 30 35 40

Fig. 11

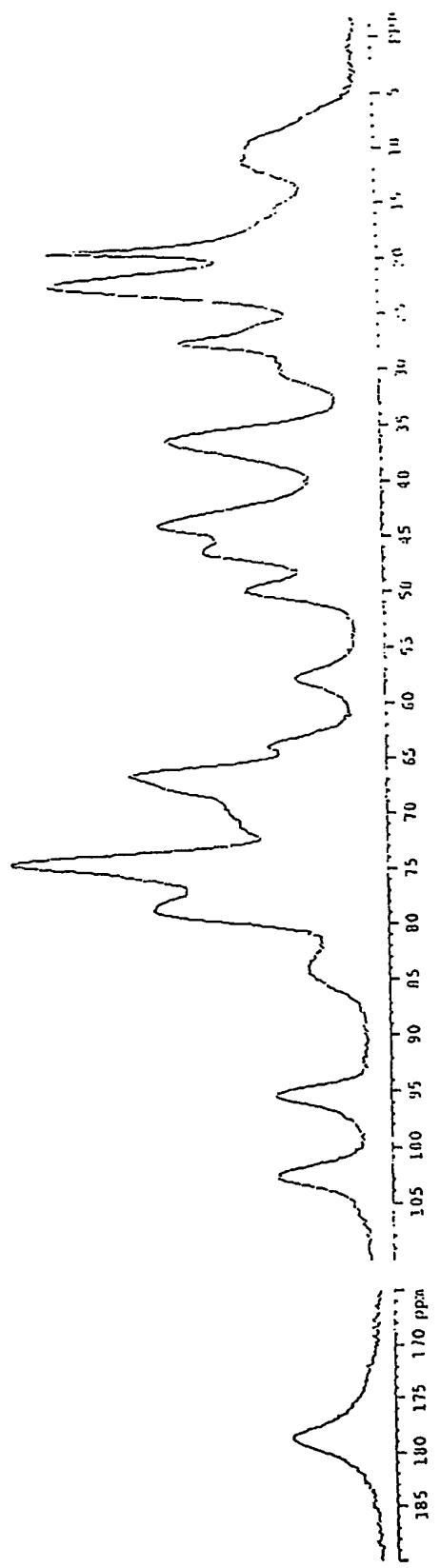


Fig.12

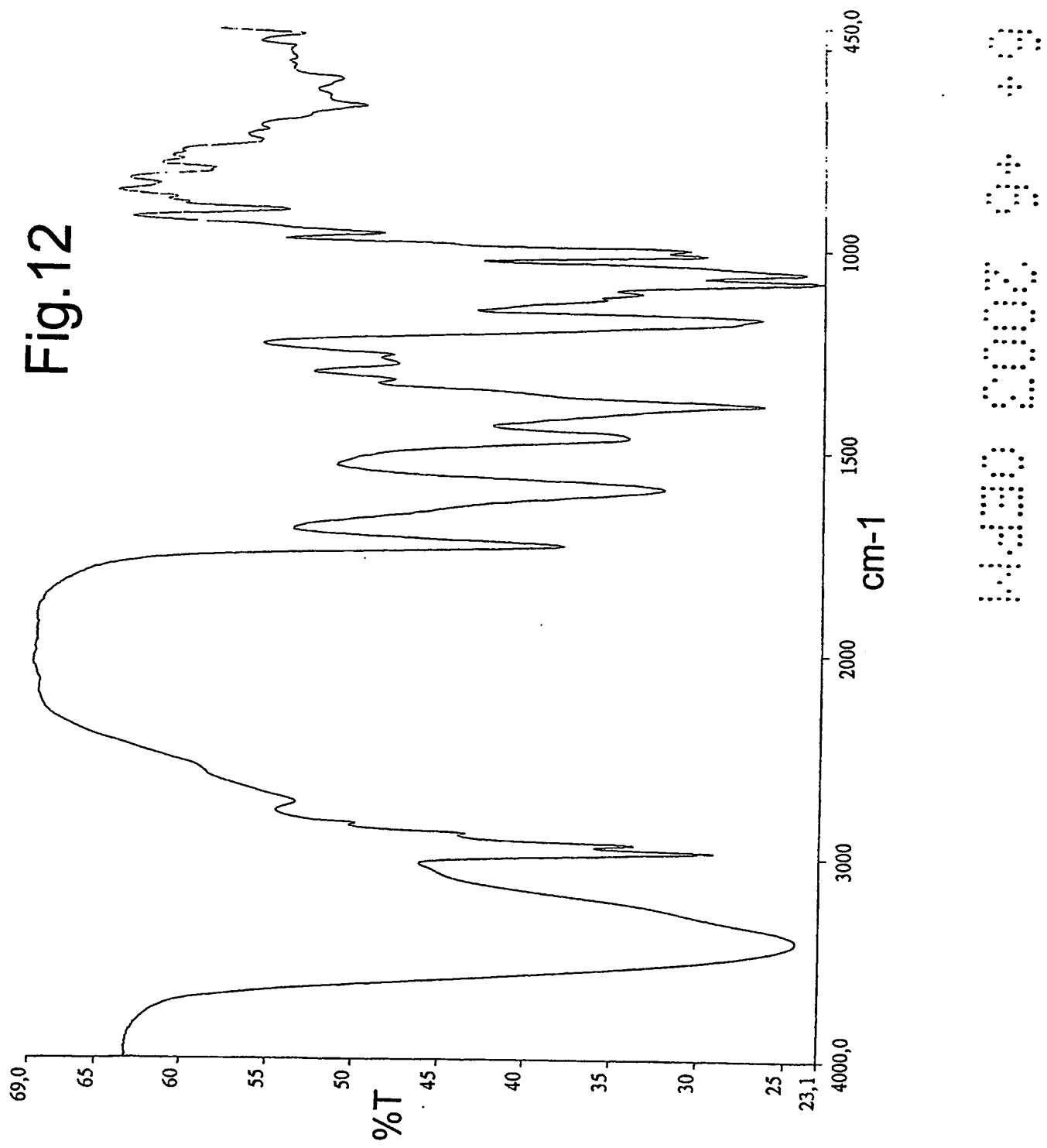
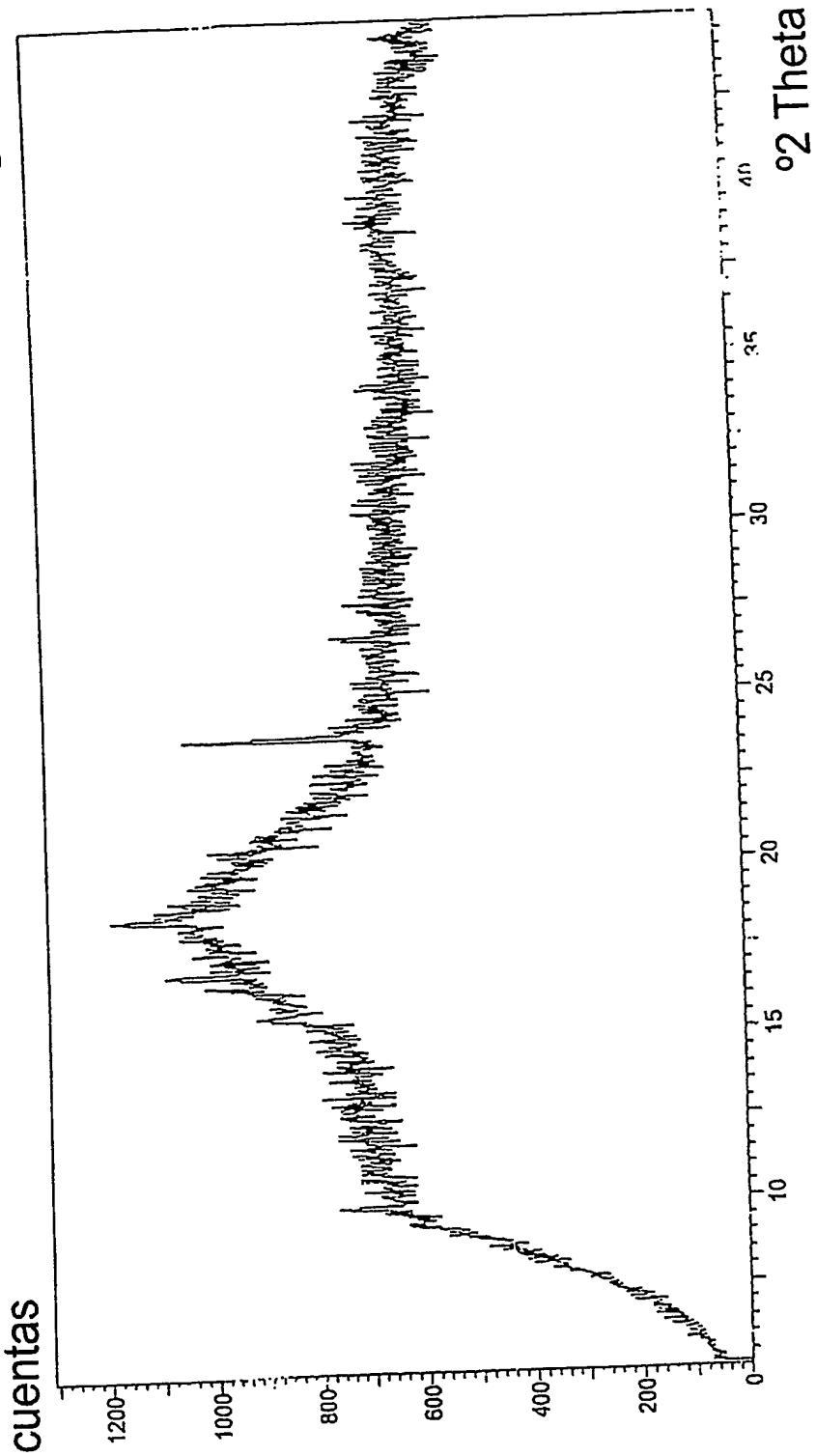


Fig. 13



1000 900 800 700 600 500 400 300 200 100 0

1430 1305 945 830

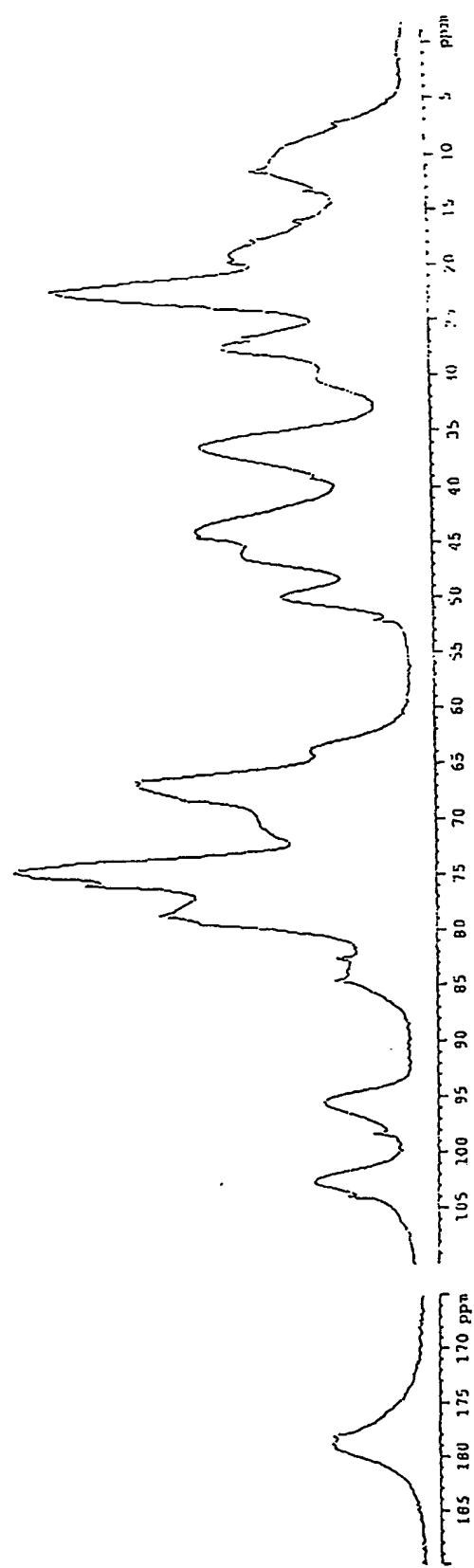
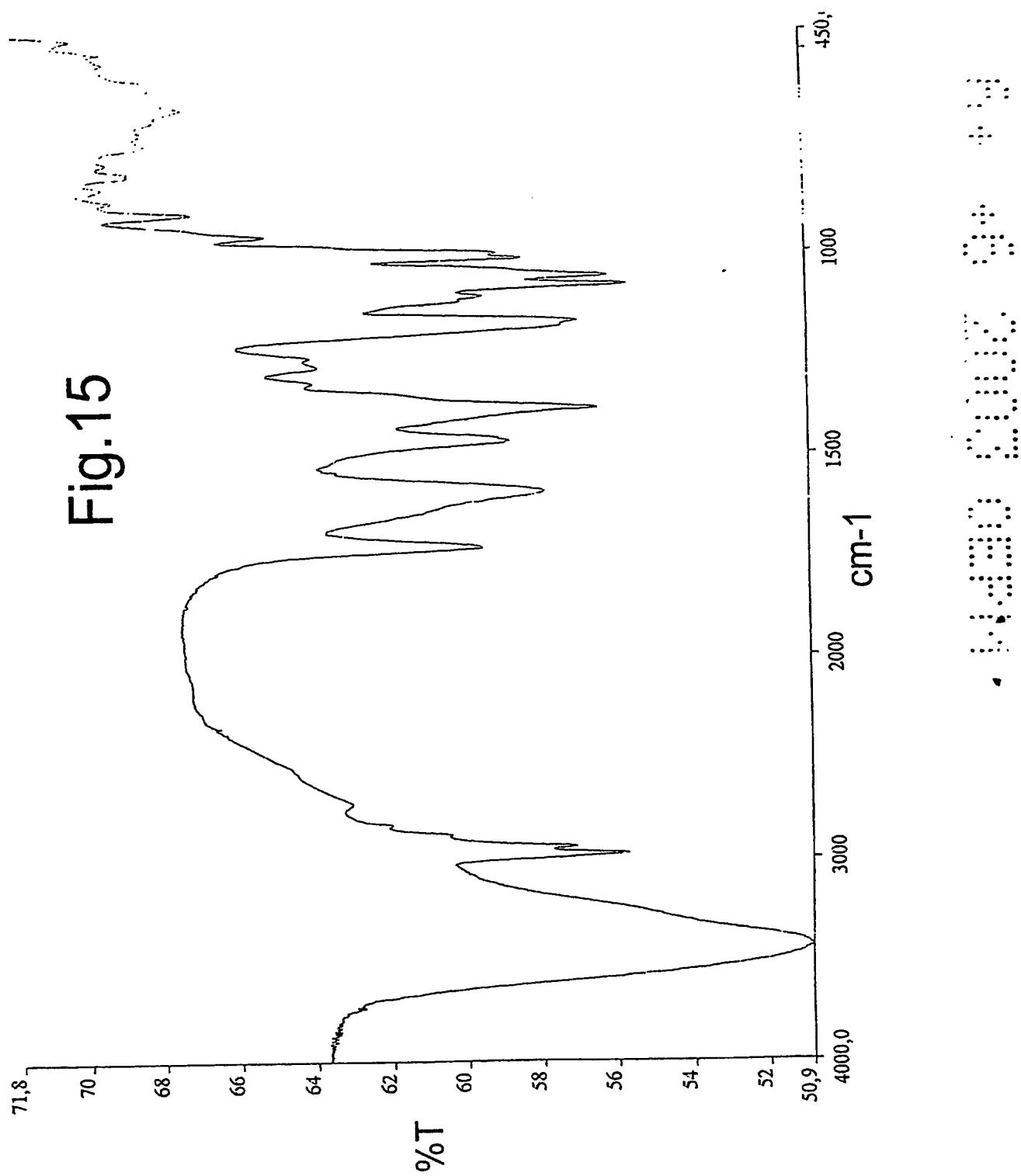


Fig. 14



PCT/IB2004/001728

